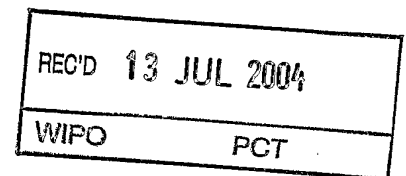


별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.



출원번호 : 10-2003-0042249
Application Number

출원년월일 : 2003년 06월 26일
Date of Application JUN 26, 2003

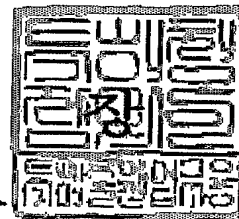
출원인 : 주식회사 펄트론
Applicant(s) PEPTRON CO., LTD



2006년 12월 11일

특허청

COMMISSIONER



◆ This certificate was issued by Korean Intellectual Property Of document below through the KIPOnet- Online Issue of the Certif confirmation by the issue number is available only for 90 days.

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

by an issue number or a barcode of the (www.kipo.go.kr). But please notice that the

【저지사항】

【서류명】 특허출원서
【권리구분】 특허
【수신처】 특허청장
【제출일자】 2003.06.26
【발명의 국문명칭】 서방성 미립구의 혼합 제형을 연속한 단일 공정으로 제조하는 방법
【발명의 영문명칭】 Method for preparing a mixed formulation of sustained release microspheres by continuous one-step process
【출원인】
【명칭】 주식회사 펄트론
【출원인코드】 1-1999-037067-2
【대리인】
【성명】 손민
【대리인코드】 9-1999-000420-6
【포괄위임등록번호】 2002-088610-8
【발명자】
【성명의 국문표기】 이희용
【성명의 영문표기】 LEE, Hee Yong
【주민등록번호】 650404-1025627
【우편번호】 305-728
【주소】 대전광역시 유성구 전민동 462-5 세종아파트 110-1003호
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 김성규
【성명의 영문표기】 KIM, Sung Kyu
【주민등록번호】 660212-1117816
【우편번호】 305-761

【주소】 대전광역시 유성구 전민동 엑스포아파트 103동 1609호
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 김정수
【성명의 영문표기】 KIM, Jung Soo
【주민등록번호】 760305-1489910
【우편번호】 305-804
【주소】 대전광역시 유성구 신성동 119-7번지 201호
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 이지숙
【성명의 영문표기】 LEE, Ji Suk
【주민등록번호】 760519-2117819 :
【우편번호】 305-804
【주소】 대전광역시 유성구 신성동 144-6번지 206호
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 정영환
【성명의 영문표기】 JUNG, Young Hwan
【주민등록번호】 671214-1105216
【우편번호】 306-050
【주소】 대전광역시 대덕구 중리동 178-4번지
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 김정인
【성명의 영문표기】 KIM, Jung In
【주민등록번호】 790820-2528811
【우편번호】 305-345



【주소】 대전광역시 유성구 신성동 161-4번지 401호
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 서윤미
【성명의 영문표기】 SEO, Yun Mi
【주민등록번호】 791014-2478717
【우편번호】 330-810
【주소】 충청남도 천안시 직산면 직산읍 삼은3구 76-70
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 장승구
【성명의 영문표기】 CHANG, Seung Gu
【주민등록번호】 660217-1056818
【우편번호】 305-390
【주소】 대전광역시 유성구 전민동 엑스포아파트 211동 1603호
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 박기돈
【성명의 영문표기】 PARK, Kee Don
【주민등록번호】 621206-1068318
【우편번호】 305-729
【주소】 대전광역시 유성구 전민동 청구나래아파트 109동 1706호
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 최호일
【성명의 영문표기】 CHOI, Ho Il
【주민등록번호】 660928-1067323
【우편번호】 305-345

【주소】 대전광역시 유성구 신성동 한울아파트 107동 1303호
【국적】 KR
【취지】 특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다.

대리인

손민 (인)

【수수료】

【기본출원료】 20 면 29,000 원

【가산출원료】 12 면 12,000 원

【우선권주장료】 0 건 0 원

【심사청구료】 0 항 0 원

【합계】 41,000 원

【감면사유】 소기업(70%감면)

【감면후 수수료】 12,300 원

【첨부서류】 1.요약서·명세서(도면)_1통 2.소기업임을 증명하는 서류_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 다양한 조성을 갖는 서방성 미립구의 혼합 제형을 연속한 단일 공정으로 제조하는 방법에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 종래의 생분해성 고분자, 약물, 첨가제, 용매 등이 고정된 양으로 함유된 하나의 혼합액을 분무 건조하여 미립구를 얻는 방법과는 달리, 생분해성 고분자, 약물, 첨가제, 용매 등의 구성, 함량 또는 이들 모두가 상이한 2가지 이상의 서방성 미립구 제조를 위한 유체를 시간에 따라 혼합 비율을 조절하면서 연속적으로 건조기에 공급하여 건조시킴으로써 상이한 조성을 갖는 미립구가 혼합되어 있는 제형을 연속한 단일 공정으로 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법에 따라 다양한 조성을 갖는 미립구를 연속한 단일 공정으로 제조함으로써 종래의 한가지 조성으로 제조한 미립구로는 조절하기 어려웠던 약물의 방출 양상을 원하는 데로 조절할 수가 있으며, 종래의 여러가지 조성의 미립구 제형을 만든 후 이를 적정 비율로 섞어서 원하는 방출 양상을 얻던 복잡한 제조 공정을 단순화시킬 수 있다.

【대표도】

도 1a

【색인어】

연속한 단일 공정, 생분해성 고분자, 서방성 미립구, 혼합 제형, 기울기용리 펌프, 분무 건조

【명세서】

【발명의 명칭】

서방성 미립구의 혼합 제형을 연속한 단일 공정으로 제조하는 방법 {Method for preparing a mixed formulation of sustained release microspheres by continuous one-step process}

【도면의 간단한 설명】

<1> 도 1은 본 발명에 의한 연속한 단일 공정으로 다양한 조성의 미립구를 제조하는 하나의 양태를 도식화한 것으로서, 도 1a는 본 발명에 따라 미립구를 제조할 때의 제조 장치의 구성 요소를 나타내는 것이며, 도 1b는 본 발명에 따라 시간별로 공급 분무액의 비율을 달리하여 제조되는 다양한 조성의 미립구를 도식화한 것이며, 도 1c는 분무 건조 후의 공정을 통하여 최종적으로 얻게 되는 다양한 조성의 미립구를 포함하는 혼합 제형을 도식화한 것이다.

<2> 도 2a 및 도 2b는 제조실시예 1에 의한 다양한 고분자 조성을 갖는 혼합 미립구의 방출 시험 결과이다.

<3> 도 3은 제조실시예 2에 의한 약물 함량이 다양한 혼합 미립구의 방출 시험 결과이다.

<4> 도 4는 제조실시예 3에 의한 첨가제 함량이 다양한 혼합 미립구의 방출 시험 결과이다.

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<5> 본 발명은 상이한 조성을 갖는 서방성 미립구의 혼합 제형을 연속한 단일 공정으로 제조하는 방법에 관한 것이다.

<6> 종래에는 약물이 서서히 일정한 속도로 방출되는 제형을 제조하기 위해서 생분해성 고분자, 약물, 첨가제, 용매 등이 적당히 조정된 하나의 혼합액을 이용하여 분무 건조법 또는 상기에 언급한 다른 제조 방법에 의해 한 가지 조성의 미립구를 제조하던 것이 통상의 방법이었다. 서방성 미립구 제형이 생체 내에서 일정 기간 동안 최적의 약리학적 효과를 나타내기 위해서는 약물의 초기 방출량과 이 후 방출 기간 동안의 방출 속도가 적절히 조절되어야 한다. 지금까지는 상기에 언급한 파라미터들, 즉 생분해성 고분자의 종류, 농도, 약물의 함량, 방출 속도를 조절하기 위한 첨가제의 양, 용매의 양 등을 변화시키면서 미립구를 제조함으로써 약물의 초기 방출량과 방출 속도를 조절하였다. 상기에 언급하지 않은 다른 제조 파라미터들, 예컨대, 분무 건조법을 이용하는 경우에는 용액을 분무하는 방식, 분무하는 노즐의 종류, 분무액의 공급 속도, 공기를 이용해 분무할 경우 분무 노즐에 사용되는 공기의 양, 초음파 방식의 분무일 경우 초음파의 주파수, 건조 공기의 공급량, 건조 공기의 공급속도, 온도 등과 같은 파라미터들에 의해서도 미립구의 여러가지 물

리적 특성을 변화시켜 약물의 방출 속도를 조절할 수 있다.

<7>

상기에 언급한 여러가지 파라미터들 중에서도 특히 약물의 방출 속도를 결정하는 가장 중요한 인자는 생분해성 고분자의 종류이다. 서방성 미립구 제조에 사용되는 여러가지의 생분해성 고분자 중에서도 특히 가장 널리 사용되는 폴리락타이드-코-글라이콜라이드(Polylactide-co-glycolide, PLGA) (DeLuca, P. P. *et al.*, Biodegradable polyesters for drug and polypeptide delivery, in: El-Nokaly, M. A., Piatt, D. M., and Charpentier, B. A. (Eds.), Polymeric delivery systems, properties and applications, American Chemical Society, pp. 53-79 (1993); Park, T. G., *Biomaterials*, 16, 1123-1130 (1995); Anderson, J. M. and Shive, M. S., *Adv. Drug. Del. Rev.*, 28, 5-24 (1997); Tracy, M. A. *et al.*, *Biomaterials*, 20, 1057-1062 (1999))는 이의 물리화학적 특성, 예를 들어 구성성분인 락트산과 글리콜산의 비율, 분자량, 수친화성 등에 따라 생체 분해속도가 달라짐으로 결과적으로 함유된 약물의 방출 기간을 결정하는 주요한 인자가 된다. 그러므로 어떤 약물이 일정기간 동안 지속적으로 방출되는 서방성 제형을 제조하고자 할때 가장 먼저 고려하는 사항은 원하는 방출 기간에 적당하게 생체 분해되는 고분자를 선정하는 것이다. 특히 1개월 이상의 장기간의 약물 방출을 요하는 경우, 락트산의 비율이 높거나, 분자량이 크거나, 또는 수친화성이 낮은 PLGA 고분자를 사용하여 서방성 미립구를 제조하게 된다. 그러나 이렇게 선정된 단일 고분자만을 가지고 제형을 제조하였을 때에는 사용된 고분자의 분해 속도가 매우 느림으로 인해 초기 일정기간 동안 약물이 방출되지 않는 경우가 생긴다. 이러한 경우

에는 앞서 언급한 여러가지 제조 파라미터만을 조절하여서는 원하는 장기간 동안 원하는 약물의 방출 양상을 얻기가 매우 어렵다.

<8> 다른 한편으로, 분해속도가 서로 다른 두가지 이상의 고분자를 일정 비율로 혼합하여 미립구를 제조함으로써 약물의 초기방출과 이 후의 방출 속도를 조절하고자 하는 방향으로 연구가 진행되었다 (Ravivarapu, H.B., Burton, K., DeLuca, P.P., Polymer and microsphere blending to alter the release of a peptide from PLGA microspheres, *Eur J Pharm Biopharm*, 50(2), 263-70, 2000). 그렇지만 이렇게 두가지 이상의 고분자로 하나의 미립구 제형을 제조하는 경우에도 하나의 미립구 내에 존재하는 분해 속도가 빠른 고분자가 분해 속도가 느린 고분자의 분해 속도에 영향을 주어 전반적인 미립구의 분해가 빨라지는 경향이 있으며, 이렇게 구성 고분자의 조성이 한 가지 비율로 확정된 한 종류의 미립구 제형만으로는 약물의 초기 방출량과 이 후의 장기간 동안의 방출 속도를 원하는대로 조절하기가 상당히 어렵다.

<9> 이러한 한 가지 조성의 미립구 제형의 단점을 극복하기 위하여 서로 다른 두가지 이상의 고분자를 사용하여 두 가지 이상의 제형을 각각 제조하여 이를 적정 비율로 혼합하여 원하는 기간 동안 약물이 지속적으로 방출되는 미립구를 제조하는 방법이 있지만 (USP 4,897,268, Burton, K.W., Shameem, M., Thanoo, B.C., DeLuca, P.P., Extended release peptide delivery systems through the use of PLGA microsphere combinations, *J Biomater Sci Polym Ed*. 11(7), 715-29, 2000, Ravivarapu, H.B., Burton, K., DeLuca, P.P., Polymer and microsphere blending

to alter the release of a peptide from PLGA microspheres, *Eur J Pharm Biopharm*, 50(2), 263-70, 2000), 이는 원하는 방출 양상을 얻기 위하여 두가지 이상의 미립구를 각각 제조하여야 하는 공정의 복잡성과 경제적 비효율성을 안고 있다.

<10> 그러므로 약물 함유 서방성 미립구를 제조하는데 있어서, 방출 기간에 상관 없이 약물의 방출 속도를 원하는 데로 조절할 수 있으면서도 제조 공정이 단순하고 경제적으로 효율적인 제조 방법이 요구되고 있다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<11> 본 발명의 목적은, 종래의 서방성 미립구 제형이 지닌 단점, 즉, 과도한 초기 방출 혹은 시간 경과에 따른 방출량의 급격한 감소 또는 증가 등을 극복하기 위해 여러가지 제형을 개별적으로 만들어 혼합하는 복잡하고 비효율적인 방법과는 달리, 연속한 단일 공정을 통해 다양한 조성의 미립구의 혼합 제형을 제조하여 원하는 방출 양상을 쉽게 얻을 수 있는 미립구의 제조 방법을 제공하고자 하는 것이다.

<12> 본 발명자들은 생분해성 고분자, 약물, 첨가제, 용매 등의 구성, 함량 또는 이들 모두가 상이한 2가지 이상의 서방성 미립구 제조를 위한 유체를 연속하여 건조기에 공급하되 시간에 따라 각 용액들의 비율을 달리 조절함으로써, 약물 함량비, 생분해성 고분자의 조성 등이 다양한 미립구의 혼합 제형을 연속한 단일 공정을 통해 제조할 수 있어 약물의 방출 속도를 목적하는 데로 용이하게 조절 할

수 있다는 것을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

<13> 발명의 요지

<14> 본 발명은 생분해성 고분자, 약물, 첨가제 및 용매를 포함하는 서방성 미립구 제조를 위한 유체 중 1개 이상의 성분의 구성, 함량 또는 이들 모두가 상이한 2가지 이상의 유체를 준비하는 공정; 및 상기의 2가지 이상의 유체를 시간에 따라 혼합 비율을 조절하면서 연속적으로 건조기에 공급하여 건조시키는 공정을 포함함을 특징으로 하여, 상이한 조성을 갖는 서방성 미립구의 혼합 제형을 연속한 단일 공정으로 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

<15> 상기 방법에서, 2가지 이상의 유체는 기울기용리 펌프(gradient pump)를 사용하여 혼합 비율을 조절하면서 연속적으로 건조기에 공급하는 것이 바람직하다.

<16> 또한, 상기 방법에서 건조기에 공급된 유체는 분무 건조법, 분무 동결 건조법, 초임계 유체 공정을 이용한 건조법으로 건조되는 것이 바람직하며, 특히 분무 건조법이 바람직하다.

<17> 또한, 상기 방법은 분산 부형제를 함유한 용액에 서방성 미립구를 분산시킨 후 동결 건조하는 공정을 추가로 포함할 수 있다.

<18> 상기 방법에서, 생분해성 고분자는 폴리락타이드, 폴리글라이콜라이드, 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드), 폴리오르토에스테르, 폴리오르토에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리아미노산, 폴리하이드록시부티르산, 폴리카프로락톤, 폴리알킬

카보네이트, 지질, 지방산, 왁스, 알부민, 젤라틴, 콜라젠, 피브린, 알긴산, 키틴, 키토산, 텍스트란, 히알루론산, 및 전분으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 1종 이상인 것이 바람직하며, 특히 폴리락타이드 및 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드) 중에서 선택되는 것이 바람직하다.

<19> 또한, 상기 방법에서 약물은 펩타이드 및 단백질 중에서 선택되는 것이 바람직하며, 특히 LHRH 동족체, 옥트레오타이드 및 그들의 염 중에서 선택되는 것이 바람직하다.

【발명의 구성】

<20> 본 발명은 서방성 미립구를 제조하기 위한 2가지 이상의 유체를 혼합 비율을 조절하면서 연속적으로 건조기에 공급하여 건조시킴으로써 상이한 조성을 갖는 서방성 미립구의 혼합 제형을 연속한 단일 공정으로 제조하는 방법에 관한 것이다.

<21> 하나의 양태로서, 본 발명은 생분해성 고분자, 약물, 첨가제 및 용매를 포함하는 서방성 미립구 제조를 위한 유체 중 1개 이상의 성분의 구성, 함량 또는 이들 모두가 상이한 2가지 이상의 유체를 제조하고; 상기의 2가지 이상의 유체를 시간에 따라 혼합 비율을 조절하면서 연속적으로 건조기에 공급하여 건조시킴을 특징으로 하여, 상이한 조성을 갖는 서방성 미립구의 혼합 제형을 연속한 단일 공정으로 제조하는 방법에 관한 것이다.

<22> 본 발명에서 사용된 용어 "생분해성 고분자"는 폴리락타이드 (Polylactide,

PLA), 폴리글라이콜라이드 (Polyglycolide, PGA) 또는 이들의 공중합체인 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드) (Polylactide-co-glycolide, PLGA) 등의 폴리에스테르 (Polyester), 폴리오르토에스테르 (Polyorthoester), 폴리안하이드라이드

(Polyanhydride), 폴리아미노산 (Polyamino acid), 폴리하이드록시부티르산 (Polyhydroxybutyric acid), 폴리카프로락톤 (Polycaprolactone), 폴리알킬카보네이트 (Polyalkylcarbonate) 등과 같은 합성 고분자를 비롯하여 지질, 지방산, 왁스 및 그들의 유도체를 포함하는 리피드류, 알부민, 젤라틴, 콜라젠, 피브린 등의 단백질류, 알긴산, 키틴, 키토산, 텍스트란, 히알루론산, 전분 등의 다당류와 같은 천연 고분자를 포함한다. 상기한 생분해성 고분자는 본 발명의 이해를 돕기 위해 실례를 든 것 일 뿐 본 발명에 제한을 두고자 함은 아니다.

<23> 상기한 생분해성 고분자중에서도 특히, PLA, PGA, PLGA 등의 폴리에스테르 계열은 체내에서 가수분해되어 인체에 무해한 락트산과 글리콜산으로 대사되어 생체 적합성과 안정성이 인정된 물질이고, 생체 분해 속도도 고분자의 분자량, 두 단량체의 비율, 수친화성 등에 따라 짧게는 1-2주에서 길게는 1-2년까지 다양하게 조절할 수 있으며, 이미 미국 FDA를 비롯하여 수십개국에서 허가되어 상용화되고 있는 고분자 물질로서, 본 발명에 바람직하게 사용될 수 있다. 특히, PLGA와 PLA 등의 폴리에스테르 계열의 고분자가 본 발명에 바람직하게 사용될 수 있다.

<24> 본 발명에 적용할 수 있는 "약물"로는 생리활성 펩타이드 및 단백질, 항암제, 항생제, 진통제, 항염증제, 진정제, 항궤양제, 항우울증제, 항알레르기제, 당뇨병 치료제, 과지질혈증 치료제, 항결핵제, 호르몬, 마취제, 골대사 제제, 면역

억제제, 혈관형성 억제제, 피임제, 비타민제 등을 포함하며 이에 한정되지 않는다. 생리활성 펩타이드와 단백질과 같은 약물들은 본 발명에 더욱 바람직하게 적용될 수 있다. 특히, LHRH 동족체(analogue)와 옥트레오타이드 (octreotide) 등과 같은 펩타이드 약물이 본 발명에 바람직하게 사용될 수 있다.

<25> 본 발명의 실시예에서는 생분해성 고분자로는 PLGA와 PLA 등의 폴리에스테르 계열의 고분자를, 약물로는 LHRH 동족체(analogue)와 옥트레오타이드 (octreotide) 등과 같은 펩타이드 약물을 주로 사용하였으며 단백질 약물의 경우에도 본 발명의 목적에 잘 부합하여 적용될 수 있음을 보여준다.

<26> LHRH 동족체라 함은 체내에 투여되었을 때 뇌하수체 (pituitary gland)에 작용하여 LH의 분비를 억제 (아고니스트의 경우에는 초기에는 분비를 촉진, 지속적으로 방출될 경우엔 억제)하여 테스토스테론, 에스트로겐의 분비를 억제함으로써 호르몬 반응성으로 진행되는 전립선암, 자궁내막증, 자궁근종 등에서 치료효과를 나타내는 펩타이드를 의미하며, 구체적으로는 트립토렐린(triptorelin), 류프롤라이드(leuprolide), 고세렐린(goserelin), 나파렐린(nafarelin), 부세렐린(buserelin), 히스테렐린(histerelin) 및 이들의 염 등을 포함한 LHRH 아고니스트와 안타이드(antide), 알지타이드(argtide), 오르타이드(orntide), 세트로렐릭스(cetrorelix), 및 이들의 염 등을 포함한 LHRH 안타고니스트를 포함하며 이에 한정되지 않는다.

<27> 옥트레오타이드는 소마토스타틴(Somatostatin)의 변형체로서 8개의 아미노산으로 구성되어 있는 펩타이드 약물로써 수용체와의 결합이 소마토스타틴 보다 훨씬

강하여 성장호르몬, 글루카곤, 인슐린의 분비 억제와 같은 역할을 더 강하게 한다. 또한 고나도트로핀 유리호르몬에 의한 황체생성호르몬의 분비를 억제하며 내장의 혈류를 감소시키고 세로토닌, 가스트린, 혈관활성 장펩타이드, 세크리틴, 모틸린 등의 분비를 감소시킨다. 이런 약리 활성 때문에 옥트레오타이드는 카르시노이드성 암 증상인 안면 홍조나 설사, 그리고 혈관활성 장펩타이드 분비 종양과 관련된 설사 등의 증세를 완화시키는 목적으로 사용된다. 또한 말단비대증 환자에게서 성장호르몬과 인슐린유사 성장호르몬의 방출을 감소시키는 목적으로도 사용된다.

<28> 본 발명에서 사용된 용어 "서방성 미립구를 제조하기 위한 유체"란 서방성 미립구의 제조하는데 사용되는 생분해성 고분자, 약물, 첨가제, 용매 등이 혼합된 액체를 의미하며, 현탁액, 에멀전, 용액 등을 포함한다. 바람직하게는 용액이 사용된다.

<29> 바람직하게는, 본 발명의 방법은 생분해성 고분자, 약물 또는 이들 모두의 구성, 함량 또는 이들 모두가 상이한 2가지 이상의 현탁액, 에멀전 또는 용액을 제조하고, 기울기용리 펌프를 통하여 혼합 비율을 조절하면서 분무 건조기에 공급하여 상이한 조성을 갖는 서방성 미립구의 혼합 제형을 단일 공정으로 제조한다. 구체적으로, 본 발명의 방법은 서로 다른 종류의 생분해성 고분자 또는 다른 농도의 생분해성 고분자 용액에 봉입하고자 하는 약물을 같은 농도 또는 다른 농도로 현탁, 에멀전, 보다 바람직하게는 고분자 용액에 약물을 함께 용해시키고 이 용액들을 기울기용리 펌프를 통하여 시간에 따라 그 비율을 달리 하면서 분무 건조기에 공급하여 서로 다른 조성의 서방성 미립구가 혼합되어 있는 제형을 단일 공정으로

제조한다.

<30>

서방성 미립구에서의 약물의 방출 양상은 고분자의 수화속도와 분해속도, 약물과 고분자의 친화정도 및 미립구 안팎의 형태 등에 의해 크게 좌우된다. 물에 대한 친화성에 따라 수화속도 및 분해속도가 결정되는데, PLGA나 PLA 고분자의 경우에, 말단의 카르복실 잔기가 자유 상태로 남아 있는 고분자(예를 들면 Boehringer Ingelheim의 RG502H, RG503H, RG504H, R202H, R203H 등)가, 도데실기와 같은 알킬기로 치환된 고분자(예를 들면 Boehringer Ingelheim의 RG502, RG503, RG504, R202, R203 등) 보다 물에 대한 친화성이 높음으로 인해 수화속도가 훨씬 빨라 결과적으로 생체 내에서의 분해속도도 빨라지게 된다. 또한 고분자의 분해속도는 고분자의 분자량과 락트산과 글리콜산의 비율에 의해서도 크게 좌우된다. 가장 분해 속도가 빠른 고분자는 락트산과 글리콜산의 비율이 50:50인 PLGA이며(예를 들면 RG502H, RG502, RG503H 등) 같은 비율의 고분자 중에서도 분자량이 작은 고분자의 분해 속도가 빠르다. 락트산의 비율이 높아질수록(예를 들면 RG7525(H), RG8525(H)) 분해 속도가 느려져, 같은 분자량일 경우라면 락트산만으로 이루어진 고분자인 PLA (예를 들면 R202(H), R203(H))의 분해 속도가 가장 느려지게 된다. 이러한 고분자의 분해 속도 등을 고려하여 주로 락트산과 글리콜산의 비율이 50:50인 고분자는 1개월 이내의 약물의 방출을 원하는 경우에, 락트산의 비율이 75% 또는 100%인 고분자는 2 내지 3개월 또는 그 이상의 기간 동안 약물이 방출되기를 원하는 경우에 주로 사용된다.

<31>

본 발명의 방법에서, 서방성 미립구를 제조하기 위한 2가지 이상의 상이한

유체는 분무 건조법, 분무 동결 건조법 또는 초임계 유체 공정을 이용한 건조법을 건조시킬 수 있으며, 분무 건조법이 바람직하게 이용된다. 통상의 서방성 미립구의 제조에 이용되는 유탁액 상분리법이나, 용매 추출 및 증발법의 경우에는 약물의 특성에 따라 고함량의 미립구 제조가 어렵거나, 구성 용액의 점도, 온도, 비율, 혼합하는 방법 등 여러 가지의 제조 파라미터들을 미세하게 조절하여야 하는 어려움이 있으며, 보통의 경우 다량의 독성 용매를 사용하고, 공정 과정이 복잡하여 대량 생산에 많은 어려움이 있다. 이에 반하여 분무 건조 방식은 분무 노즐을 통해 용액을 분사시키고, 분사된 용액을 건조 공기를 이용하여 순간적으로 건조시켜 미립구를 제조하는 방식으로써, 약물의 특성에 상관없이 고함량의 미립구를 제조하기도 용이하며, 공정 자체가 간단하여 대량 생산이 용이하다는 특징이 있다.

<32>

분무 건조법을 이용하여 미립구를 제조하는 경우에는 앞서 언급한 바와 같이 생분해성 고분자의 조성이나 함량, 약물의 함량, 첨가제의 종류나 함량, 용매의 양과 같이 분무하고자 하는 용액의 조성에 의하여 약물의 방출 속도가 크게 결정된다. 물론 상기의 제조 파라미터들 이외에도 용액을 분무하는 방식 (예를 들어, 압력을 이용하여 분무하는 방식, 공기를 이용하여 분무하는 방식, 초음파를 이용하여 분무하는 방식 등), 분무하는 노즐의 종류, 분무액의 공급 속도, 분무액적의 크기 (예를 들어, 공기를 이용해 분무할 경우 분무 노즐에 사용되는 공기의 양, 초음파 방식의 분무일 경우 초음파의 주파수), 건조 공기의 공급량, 건조 공기의 공급속도, 온도 등과 같은 파라미터들에 의해서도 미립구의 크기나 형태가 달라짐으로 약물의 방출 속도를 조절할 수도 있다.

<33>

본 발명의 목적은 두 가지 이상의 조성이 다른 분무 용액을 이용함으로써 약물의 방출 속도를 조절할 수 있는 미립구 제형을 제조할 수 있음을 보이하고자 하는 것이므로 분무 용액의 조성 및 공급 방식 이외의 다른 제조 파라미터들은 당업계의 종사자들이라면 본 발명의 목적에 따라 적절하게 조절하여 적용할 수가 있다.

<34>

본 발명에 따라 연속한 단일 공정으로 다양한 조성의 미립구를 포함하는 혼합 제형을 제조하는 방법에 대한 1양태를 도 1에 도식화하였으며 이를 바탕으로 본 발명을 보다 상세히 설명하고자 한다. 도 1a는 본 발명에 따라 미립구를 제조할 때의 제조 장치의 구성 요소를 나타내는 것이며, 도 1b는 본 발명에 따라 시간별로 공급 분무액의 비율을 달리하여 제조되는 다양한 미립구를 도식화한 것이며, 도 1c는 건조 이후의 공정, 예를 들어 분산 부형제를 함유한 용액에 미립구를 분산시킨 후 동결건조 등과 같은 공정을 통하여 얻게 되는 다양한 종류의 미립구 혼합 제형을 도식화한 것이다.

<35>

도 1a에서와 같이 본 발명에 따라 분무하고자 하는 용액을 두 가지 이상으로 준비하되 (1, 2), 각각의 용액은 생분해성 고분자, 약물, 첨가제, 용매 등과 같은 구성 성분중 1개 이상의 성분이 다르게 하여 준비한다. 각각의 용액에서의 약물 또는 첨가제는, 생분해성 고분자가 용해되어 있는 용액에 현탁, 또는 에멀전 상태로 존재할 수도 있지만 완전히 용해된 상태가 더욱 바람직하다.

<36>

각 용액의 구성 성분은 제조하고자 하는 서방성 미립구 제형의 목적에 따라 다르게 준비한다. 예를 들어, 약물의 초기 방출량을 적절히 조절하기 위해서라면 약물의 함량을 다르게 하거나 또는 초기 방출에 영향을 주는 첨가제의 양을 다르게

할 수 있으며, 비교적 장기간 동안에 약물의 방출 속도를 조절하고자 할 경우에는, 생체 분해 속도가 서로 다른 고분자를 사용하거나 생분해성 고분자의 분해속도에 영향을 미치는 첨가제의 양이나 종류를 다르게 하여 준비한다. 통상의 분무 건조 방식으로 제조한 한 가지 조성의 미립구 제형으로부터 얻은 방출 결과를 이용하는 것이 가장 바람직한 방법일 것이다.

<37>

상기와 같은 방법에 의해 서로 다른 조성으로 제조된 2가지 이상의 용액은 시간에 따라 혼합 비율을 조절하면서 펌프를 이용하여 건조기로 공급될 수 있다. 조성이 상이한 2가지 이상의 용액은 결정된 혼합 비율에 따라 수동적으로 혼합하거나 자동 기계를 사용하여 혼합할 수 있다. 도 1은 2가지 이상의 용액의 혼합 비율이 자동 조절되도록 제어기가 장착된 기울기용리 펌프를 사용한 1양태를 나타낸다. 도 1a에 나타난 바와 같이 기울기용리 펌프(3)에 의해서 시간별로 두 용액의 비율을 달리하여 분무기에 공급한다. 용액의 혼합 비율은 기울기용리 제어기를 이용하여 시간에 따라 직선형, 곡선형, 계단형 등과 같은 다양한 기울기용리를 수행할 수가 있다. 기울기용리 펌프(3)는 통상적으로 액체 크로마토그래피에서 사용하는 기울기용리 펌프를 이용할 수 있다. 예를 들어, 4-용매 기울기용리 펌프를 사용하는 경우, 네 가지의 서로 다른 조성의 분무액에 대해서도 각각의 혼합 비율을 달리하여 분무 노즐에 공급할 수가 있다. 기울기용리 펌프를 이용하여 각 시간별로 구성 용액의 혼합 비율이 달라진 분무 공급액은 분무 노즐(4)을 통하여 분무 건조기(5)로 유입되고 이후 통상의 분무 건조기를 이용하여 미립구를 제조하는 방식과 동일하게 건조 공기를 이용하여 미립구를 제조하게 된다.

<38>

기울기용리 펌프를 이용하여 시간별로 용액의 혼합 비율을 달리하여 분무액을 공급하는 방식은 분무건조기를 이용하여 서방성 미립구를 제조할 때 뿐만 아니라, 용액을 분사한 후 (atomization) 용매를 제거하여 미립구를 제조하는 방식, 예를 들면, 분무 동결 건조 (U.S. Patent Nos, 5,019,400, 5,654,010, Cleland, J. L. *et al.*, Emerging protein delivery methods, *Current Opinion in Biotechnology*, 12, 212-210, 2001) 또는 분무 후 초임계 유체 공정으로 용매를 제거하여 미립구를 제조하는 방식 (USP 5,043,280, Breitenbach, A., Mohr, D., Kissel, T., Biodegradable semi-crystalline comb polyesters influence the microsphere production by means of a supercritical fluid extraction technique (ASES), *J Control Release*, 63(1-2), 53-68, 2000, Cheng, Y.S. *et al.*, Particle characteristics and lung deposition patterns in a human airway replica of a dry powder formulation of polylactic acid produced using supercritical fluid technology, *J Aerosol Med.*, 16(1), 65-73, 2003) 에서도 유용하게 적용할 수가 있다.

<39>

상기한 바와 같이 시간별로 분무액의 혼합비를 달리하여 제조한 미립구를 각 시간별로 개개의 미립구를 회수하게 되면 도 1b에서 나타낸 것과 같이 개개의 미립구를 구성하는 성분이 달라지게 되며(6 내지 10), 결과적으로 각각의 구성 성분의 특성에 따라 약물의 방출 양상이 다른 미립구(6 내지 10)를 얻게 된다. 도 1b에 나타낸 미립구(6 내지 10)들은 도 1a의 두 가지 용액(1, 2)을 초기에 용액 1을 100%로 하고 마지막에 용액 2가 100%가 되도록 직선형으로 기울기용리를 수행하였

을 때 시간별로 제조되는 미립구를 도식화한 것이다. 이렇게 각 시간별로 다른 조성의 미립구들은(6 내지 10), 건조 이후의 공정, 예를 들어 만니톨, 카복시메칠셀룰로오즈 등과 같은 분산 부형제(11)를 함유한 용액에 미립구를 분산시킨 후 동결 건조 등과 같은 공정을 통하여 최종적으로 다양한 종류의 미립구가 균일하게 혼합된 제형(도 1c)을 얻을 수 있다.

<40> 본 발명의 구성과 효과를 다음의 실시예를 통하여 좀 더 상세히 설명하고자 하며 본 발명의 기술적 범위가 하기 실시예 만으로 한정되는 것은 아니다.

<41> <실시예>

<42> 2가지 용액의 혼합 및 분무기로의 공급에는 Econo Gradient Pump (Bio-rad)를 사용하였고, 미립구 제조에는 실험실용 분무 건조기인 Buchi-191을 사용하였으며, 건조 공기의 온도는 용매가 빙초산일 경우에는 65℃ 내지 95℃에서, 용매가 메칠렌클로라이드인 경우에는 50℃에서 수행하였고, 300 내지 500 NI/h의 압축 공기량으로 분무시켰다. 용매의 공급 속도, 건조 공기의 양 등은 실험에 따라 다르게 조절하였으며 제조된 미립구는 만니톨이 함유된 증류수에 분산시킨 후 동결 건조하였다. 류프롤라이드나 옥트레오타이드를 함유한 제형의 생체의 방출 시험은 37℃에서 미립구의 농도를 5 mg/ml로 하여 10 mM PBS, pH 7.4에서 수행하였다. 방출된 펩타이드의 양은 역상 액체고속크로마토그래피를 이용하여 펩타이드를 분리한 후 자외부흡광광도계(220 ~ 280 nm), 혹은 형광검출기(Ex: 280 nm, Em: 350 nm)를

이용하여 정량하였다.

<43>

다음의 제조실시예와 제조비교예를 통하여 동일한 약물 함량을 갖는 서로 다른 종류의 고분자 용액을 기율기용리 펌프를 이용하여 적절한 혼합비로 혼합하면서 분무 건조함으로써 다양한 약물의 방출 양상을 얻을 수 있음을 확인하였다.

<44>

<제조실시예 1> 다양한 고분자 및 류프롤라이드 함유 혼합 미립구의 제조

<45>

각각의 고분자 RG502H, RG503H, R202H에 류프롤라이드의 함량이 12 중량%가 되도록 첨가하고, 최종 고분자의 농도가 5 %(w/w)가 되도록 빙초산을 가하여 균질하게 용해한 세 가지의 용액을 만들었다. 각 용액을 총 2.4 ml/분의 유량으로 기율기용리 펌프를 이용하여 분무건조기에 공급하여 다양한 고분자 조성을 갖는 류프롤라이드 함유 미립구를 제조하였다. 각 용액의 시간별 혼합비를 표 1에 나타내었다.

【표 1】

<46>

	용액	총 유량 2.4 ml/분		
		0 ~ 3분	3 ~ 6분	6 ~ 9분
제형 1	RG502H	33%	33%	33%
	RG503H	67%	67%	67%
제형 2	RG502H	0 → 20%	20 → 40%	40%
	RG503H	100 → 80%	80 → 60%	60%
제형 3	RG502H	40 → 30%	30 → 0%	0%
	R202H	60 → 70%	70 → 100%	100%

<47> <제조비교예 1> 류프롤라이드를 함유한 RG502H 미립구의 제조

<48> 고분자 RG502H에 류프롤라이드의 함량이 12 중량%가 되도록 첨가하고, 최종 고분자의 농도가 5%(w/w)가 되도록 빙초산을 가하여 균질하게 용해하였다. 이 용액을 2.4 ml/분의 유량으로 분무건조기에 공급하여 류프롤라이드를 함유한 RG502H 미립구를 제조하였다.

<49> <제조비교예 2> 류프롤라이드를 함유한 RG503H 미립구의 제조

<50> 고분자 RG503H에 류프롤라이드의 함량이 12 중량%가 되도록 첨가하고, 최종 고분자의 농도가 5%(w/w)가 되도록 빙초산을 가하여 균질하게 용해하였다. 이 용액을 2.4 ml/분의 유량으로 분무건조기에 공급하여 류프롤라이드를 함유한 RG503H 미립구를 제조하였다.

<51> <제조비교예 3> 류프롤라이드를 함유한 R202H 미립구의 제조

<52> 고분자 R202H에 류프롤라이드의 함량이 12 중량%가 되도록 첨가하고, 최종 고분자의 농도가 5%(w/w)가 되도록 빙초산을 가하여 균질하게 용해하였다. 이 용액을 2.4 ml/분의 유량으로 분무건조기에 공급하여 류프롤라이드를 함유한 R202H 미립구를 제조하였다.

<53> <시험실시에 1> 생체 외 방출 시험

<54> 제조비교예 1, 2, 3 및 제조실시에 1의 제형(제형 1, 2, 3)에 대한 생체 외 방출 시험을 실시하여 그 결과를 도 2a 및 도 2b에 나타내었다.

<55> 다음의 제조실시에와 제조비교예를 통하여 서로 다른 약물의 함량을 가지는 용액을 기율기용리 펌프를 이용하여 적절한 혼합비로 혼합하면서 분무 건조하여 초기 방출과 이 후의 방출 속도를 조절할 수 있음을 확인하였다.

<56> <제조실시에 2> 옥트레오타이드 약물의 함량이 다양한 혼합 미립구의 제조

<57> 고분자 RG502H와 RG504에 옥트레오타이드의 함량이 각각 5 중량%와 15 중량%가 되도록 첨가한 후, 최종 고분자의 농도가 5%(w/w)가 되도록 빙초산을 가하여 균질하게 용해시킨 용액 두 가지를 준비하였다. 각 용액을 기율기용리 펌프를 이용하여 분무건조기에 3 ml/분의 유량으로 공급하되 각 시간별로 용액의 비율을 달리 하여 분무건조함으로써 옥트레오타이드 함량이 다양한 혼합 미립구를 제조하였다. 각 용액의 시간별 혼합비를 표 2에 나타내었다.

【표 2】

	용액 (약물함량%)	총 유량 3 ml/분			최종약물함량 (%, w/w)
		0 ~ 3분	3 ~ 6분	6 ~ 9분	
제형 4	RG502H(5%)	100 → 70%	70 → 60%	60%	7.3
	RG504(15%)	0 → 30%	30 → 40%	40%	

<59> <제조비교예 4> 낮은 옥트레오타이드 함량의 미립구 제조

<60> 고분자 RG502H에 옥트레오타이드의 함량이 5 중량%가 되도록 첨가한 후, 최종 고분자의 농도가 5%(w/w)가 되도록 빙초산을 가하여 균질하게 용해시켰다. 이 용액을 3 ml/분의 유량으로 분무건조기에 공급하여 옥트레오타이드가 4.9% 함유된 RG502H 미립구를 제조하였다.

<61> <제조비교예 5> 높은 옥트레오타이드 함량의 미립구 제조

<62> 고분자 RG504에 옥트레오타이드의 함량이 15 중량%가 되도록 첨가한 후, 최종 고분자의 농도가 5%(w/w)가 되도록 빙초산을 가하여 균질하게 용해시켰다. 이 용액을 3 ml/분의 유량으로 분무건조기에 공급하여 옥트레오타이드가 14.7% 함유된 RG504 미립구를 제조하였다.

<63> <시험실시예 2> 생체 외 방출 시험

<64> 제조비교예 4, 5 및 제조실시예 2의 제형(제형 4)에 대한 생체 외 방출 시험을 실시하여 그 결과를 도 3에 나타내었다.

<65> 다음의 제조실시예와 제조비교예를 통하여 방출 조절용 첨가제의 함량이 서

로 다른 용액을 기율기용리 펌프를 이용하여 적절한 혼합비로 혼합하면서 분무 건조하여 다양한 약물의 방출 양상을 얻을 수 있음을 확인하였다.

<66> <제조실시에 3> 첨가제의 함량이 다양한 트립토텔린 함유 혼합 미립구의 제조

<67> 고분자 RG503H에 트립토텔린의 함량이 2 중량%가 되도록 첨가한 후, 고분자의 농도가 5% (w/w)가 되도록 빙초산을 가하여 균질하게 용해한 두 가지의 동일한 용액을 준비하였다. 이 중 하나의 용액에 첨가제로서 D-mannitol을 15%(w/w)가 되도록 첨가하되, 이 때 D-mannitol이 빙초산에 잘 녹지 않으므로 빙초산의 5 중량%가 되는 양의 2차 증류수에 녹여 첨가하였다. 각 용액을 기율기용리 펌프를 이용하여 분무건조기에 3 ml/분의 유량으로 공급하되 각 시간별로 용액의 비율을 달리 하여 분무 건조함으로써 첨가제의 함량이 다양한 트립토텔린 함유 미립구를 제조하였다. 각 용액의 시간별 혼합비를 표 3에 나타내었다.

【표 3】

	용액 (첨가제양%)	총 유량 3 ml/분		
		0 ~ 3분	3 ~ 6분	6 ~ 9분
제형 5	RG503H(0%)	100 → 70%	70 → 50%	50 → 40%
	RG503H(15%)	0 → 30%	30 → 50%	50 → 60%

<69> <제조비교예 6> 첨가제를 함유하지 않은 트립토텔린 미립구의 제조

<70> 고분자 RG503H에 트립토텔린의 함량이 2 중량%가 되도록 첨가한 후, 최종 고분자의 농도가 5%(w/w)가 되도록 빙초산을 가하여 균질하게 용해하였다. 이 용액을 3 ml/분의 유량으로 분무건조기에 공급하여 트립토텔린 RG503H 미립구를 제조하였다.

<71> <제조비교예 7> 첨가제를 함유한 트립토텔린 미립구의 제조

<72> 고분자 RG503H에 트립토텔린의 함량이 2 중량%가 되도록 첨가한 후, 고분자의 농도가 5%(w/w)가 되도록 빙초산을 가하여 균질하게 용해하였다. 이 용액에 D-mannitol을 15 중량%가 되도록 첨가하되, 빙초산의 5 중량%가 되는 양의 2차 증류수에 녹여 첨가하였다. 이 용액을 3 ml/분의 유량으로 분무건조기에 공급하여 첨가제인 D-mannitol이 함유된 트립토텔린 RG503H 미립구를 제조하였다.

<73> <시험실시예 3> 생체 외 방출 시험

<74> 제조비교예 6, 7 및 제조실시예 3의 제형(제형 5)에 대한 생체 외 방출 시험을 실시하여 그 결과를 도 4에 나타내었다.

<75> 하기의 제조실시예를 통하여 기울기용리 펌프를 이용한 다양한 미립구 제조 방법을 예시한다.

<76> <제조실시에 4> 다양한 고분자 및 다양한 함량의 고세렐린 약물의 혼합 미립구의 제조

<77> 미립구 내 고세렐린의 함량과 고분자의 조성이 다양한 미립구를 제조하기 위하여 펩타이드의 함량과 고분자의 조성이 다른 용액을 준비하였다. 각 용액을 기울기용리 펌프를 이용하여 분무건조기에 3 ml/분의 유량으로 공급하되 각 시간별로 용액의 비율을 달리하여 분무 건조함으로써 미립구 내에 펩타이드의 함량과 고분자의 조성이 다양한 미립구를 제조하였다. 각 용액의 조성과 시간별 혼합비를 표 4에 나타내었다. 펩타이드와 고분자는 모두 빙초산에 용해하였고 최종 고분자의 농도는 5% (w/w)가 되게 하였다.

【표 4】

	용액 (약물함량%)	총 유량 3 ml/분		
		0 ~ 3분	3 ~ 6분	6 ~ 9분
제형 6	RG504H(5%)	0 → 20%	20 → 50%	50%
	RG502H(5%)	100 → 80%	80 → 50%	50%
제형 7	RG504H(5%)	0 → 40%	40 → 60%	60 → 100%
	RG502H(10%)	100 → 60%	60 → 40%	40 → 0%
제형 8	RG502H(5%)	100 → 90%	90 → 70%	70 → 50%
	RG502H(10%)	0 → 10%	10 → 30%	30 → 50%
제형 9	RG504H(5%)	80%	80 → 70%	70 → 50%
	RG502H(10%)	10%	20 → 30%	30 → 50%

<79> <제조실시에 5> 소혈청알부민 함량이 다양한 혼합 미립구의 제조

<80>

소혈청알부민과 텍스트란황산이 5:1의 질량비로 혼합된 용액을 분무 건조하여 단백질 일차 입자를 제조하였다. 이렇게 제조한 단백질 입자를 취하여 표 5a과 같이 고분자 용액에 입자가 현탁되어 있는 용액을 준비하였다. 각 용액을 기윽기 윽리 펌프를 이용하여 분무건조기에 3 ml/분의 윽량으로 공급하되 각 시간별로 용액의 비율을 달리하여 분무 건조함으로써 소혈청알부민의 함량이 다양한 미립구를 제조하였다. 이를 표 5b에 정리하였다.

【표 5a】

<81>

	고분자 (농도 %, w/w, 용매:메 칠렌클로라이드)	단백질입자의 농도 (%, w/w)	ZnCl ₂ 의 농도 (%, w/w)
용액 A	RG502H(5%)	10	1
용액 B	RG504(5%)	5	0

【표 5b】

<82>

		총 윽량 3 ml/분		
		0 ~ 3분	3 ~ 6분	6 ~ 9분
제형 10	용액 A	95%	95 → 80%	80 → 50%
	용액 B	5%	5 → 20%	20 → 50%

<83>

<제조실시에 6> 분무 동결 건조를 이용한 다양한 약물 함량 미립구의 제조

<84>

고분자 RG504H가 메칠렌클로라이드에 5 중량%로 녹아 있는 용액에 함량이 2 중량%와 10 중량%가 되도록 메탄올에 녹인 류프롤라이드 용액을 추가한 두 가지 용

액을 준비하였다. 두 용액을 표 6과 같은 비율로 기울기용리 펌프를 이용하여 초음파 노즐 (SONOTEC사)에 공급하여 분무하되, 에탄올을 함유한 액체 질소 위로 분무함으로써 분무액이 바로 동결되도록 하였다. 초저온 냉동고에서 액체 질소를 증발시킨 다음 에탄올 층으로 메칠렌클로라이드가 빠져나온 후 건조하여 회수하였다.

【표 6】

	RG504H 용액 (약물함량 %)	총 유량 3 ml/분		
		0 ~ 3분	3 ~ 6분	6 ~ 9분
제형 11	2%	0 → 40%	40 → 60%	60 → 100
	10%	100 → 60%	60 → 40%	40 → 0%
제형 12	2%	100 → 90%	90 → 70%	70 → 60%
	10%	0 → 10%	10 → 30%	30 → 40%

:

【발명의 효과】

본 발명에 의하여 고분자의 특성, 약물과 고분자와의 친화성 및 생체 내에서의 가장 효과적인 약물의 방출 양상 등을 고려하여 서방성 미립구를 제조하고자 할 때 여러가지 제형을 제조하여 혼합하는 번거로움 없이 기울기용리 펌프를 이용하여 분무건조함으로써 다양한 조성을 갖는 서방성 미립구를 단일 공정으로 제조할 수 있다. 아울러 다양한 조합의 변화를 줌으로서 단순 혼합 방법에 의해 조절할 수 없는 미세한 방출 양상을 쉽게 조절할 수 있다. 또한 이를 토대로 치료에 가장 적



절한 방출 양상을 갖는 미립구 조성을 쉽게 찾을 수 있으며 제조를 보다 용이하게 할 수 있다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

생분해성 고분자, 약물, 첨가제 및 용매를 포함하는 서방성 미립구 제조를 위한 유체 중 1개 이상의 성분의 구성, 함량 또는 이들 모두가 상이한 2가지 이상의 유체를 준비하는 공정; 및

상기의 2가지 이상의 유체를 시간에 따라 혼합 비율을 조절하면서 연속적으로 건조기에 공급하여 건조시키는 공정을 포함함을 특징으로 하여, 상이한 조성을 갖는 서방성 미립구의 혼합 제형을 연속한 단일 공정으로 제조하는 방법.

【청구항 2】

제 1항에 있어서, 기울기용리 펌프(gradient pump)를 사용하여 2가지 이상의 유체를 혼합 비율을 조절하면서 연속적으로 건조기에 공급함을 특징으로 하는 방법.

【청구항 3】

제 1항에 있어서, 분무 건조법, 분무 동결 건조법, 초임계 유체 공정을 이용한 건조법으로 건조시킴을 특징으로 하는 방법.

【청구항 4】

제1항에 있어서, 생분해성 고분자, 약물 또는 이들 모두의 구성, 함량 또는 이들 모두가 상이한 2가지 이상의 현탁액, 에멀전 또는 용액을 준비하고, 기울기용리 펌프를 통하여 혼합 비율을 조절하면서 분무 건조기에 공급함을 특징으로 하는

방법.

【청구항 5】

제 1항 내지 제 4항중 어느 한 항에 있어서, 추가적으로 분산 부형제를 함유한 용액에 서방성 미립구를 분산시킨 후 동결 건조하는 공정을 포함함을 특징으로 하는 방법.

【청구항 6】

제 1항에 있어서, 생분해성 고분자가 폴리락타이드, 폴리글라이콜라이드, 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드), 폴리오르토에스테르, 폴리오르토에스테르, 폴리아나이드라이드, 폴리아미노산, 폴리하이드록시부티르산, 폴리카프로락톤, 폴리알킬카보네이트, 지질, 지방산, 왁스, 알부민, 젤라틴, 콜라겐, 피브린, 알긴산, 키틴, 키토산, 텍스트란, 히알루론산, 및 전분으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 7】

제 6항에 있어서, 생분해성 고분자가 폴리락타이드 및 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드) 중에서 선택된 것임을 특징으로 하는 방법.

【청구항 8】

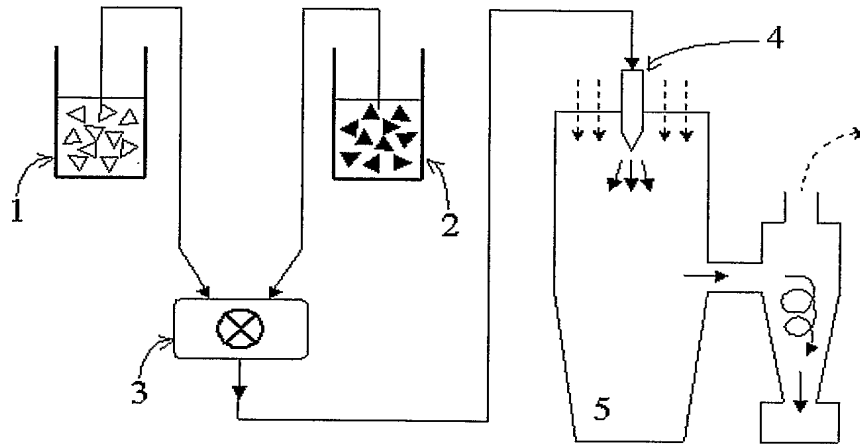
제 1항에 있어서, 약물이 펩타이드 및 단백질 중에서 선택된 것임을 특징으로 하는 방법.

【청구항 9】

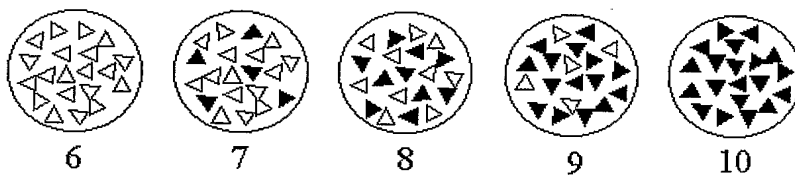
제 8항에 있어서, 약물이 LHRH 동족체, 옥트레오타이드 및 그들의 염 중에서 선택된 것임을 특징으로 하는 방법.

【도면】

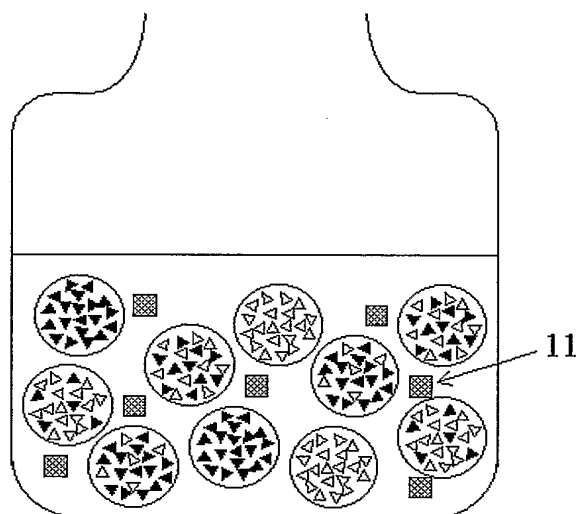
【도 1a】



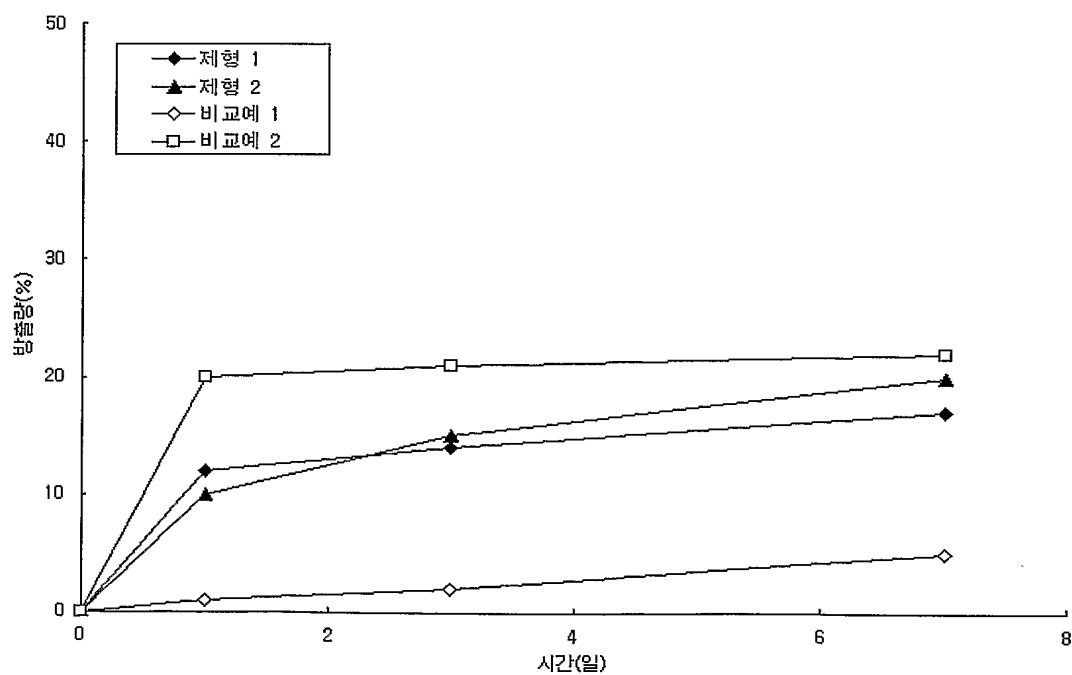
【도 1b】



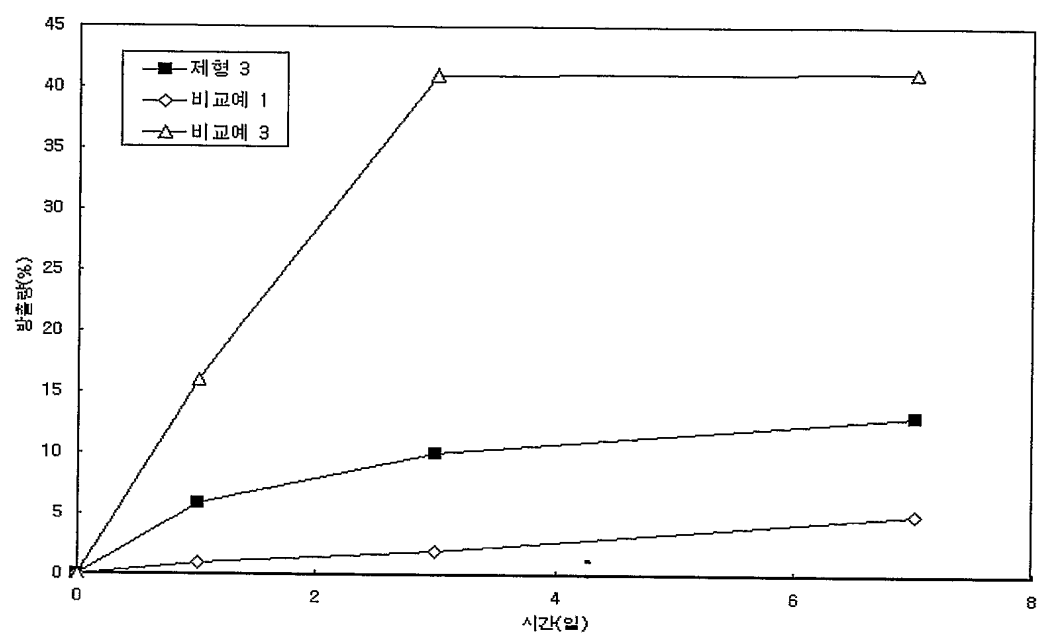
【도 1c】



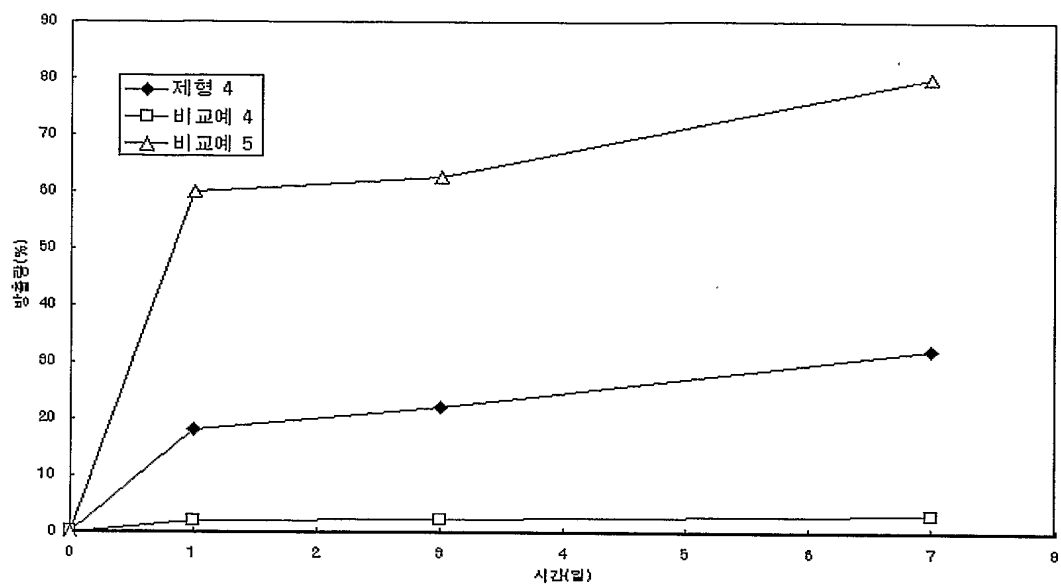
【도 2a】



【도 2b】



【도 3】



【도 4】

